



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
José Arturo Bermúdez Gómez Llanos  
Jesús Carlos Briones Garduño  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel †  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guinto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez  
Mario Antonio Mandujano Valdés  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Francisco T. Rodríguez Covarrubias  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sierra Monge  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz †  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XXVII, NÚMERO 6 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2018

## Contenido

La importancia de la dermatología en la medicina .....	1
Sepsis .....	4
Panorama de Vacunas contra el virus del Zika .....	7

## La importancia de la dermatología en la medicina

### ANTECEDENTES

Es de sobra conocido el menosprecio hacia la dermatología por parte del resto de las otras disciplinas médicas ello muy posiblemente tenga su origen en el pasado (fines del siglo XVIII y principios de XIX) cuando se fundaron los primeros hospitales en Europa, con sus respectivas especialidades; eran hospitales horizontales con pabellones autónomos que eran auténticamente “islas de poder”). Pero existen dos puntos importantes a considerar.

1.- La Dermatología es la rama de la medicina con mayor número de entidades clínico patológicas en una muy significativa desproporción, a ello había que agregar que en esos tiempos la Sífilis constituía casi el 50 % de la consulta dermatológica; a mayor abundamiento la Lepra y la Tuberculosis, así como las Enfermedades de Transmisión Sexual también eran del dominio del dermatólogo. Por lo que el volumen de enfermos que tenía que atender era en realidad enorme.

2.- Por otra parte, a la piel se le consideraba y (quizá se le siga contemplando) como una membrana inerte que solo recubre a nuestro cuerpo y lo protege de agresiones

del medio ambiente.

Consecuentemente, el dermatólogo se dio a la tarea de hacer descripciones magistrales y clasificaciones, algunas muy valiosas y todavía vigentes.

Sin embargo, se abusó de sinónimos y epónimos que aislaron al dermatólogo, que empleaba un lenguaje que nadie entendía, pero también a nadie le interesaba.

### LA REVOLUCIÓN DE LA DERMATOLOGÍA

Fue hasta mediados del siglo XX que dermatólogos oriundos de Europa como Montagna (Italia) y Rothman (Hungría) emigraron a Estados Unidos de América y fueron pioneros en la investigación en la fisiología, fisiopatología y bioquímica de la piel, y el concepto de membrana protectora y táctil que se tenía de la piel, se demostró que era erróneo y por el contrario se estaba en presencia de un órgano de gran complejidad.

Ellos a su vez interesaron a investigadores con inquietudes similares y se iniciaron avances de gran importancia y trascendencia que hasta entonces eran inconcebibles.

En los siguientes cuadros se resumen algunas de los aportes de la Dermatología y que son de gran significación no solo

en el diagnóstico y tratamiento de afecciones cutáneas, sino en la medicina toda.

## Aportes de la Dermatología a la Medicina

### Cuadro 1 Dermatología e Inmunología

#### INMUNOLOGIA Y DERMATOLOGIA

- **La piel es el órgano inmunológico, por excelencia**
- Un millón de linfocitos T por centímetro cuadrado de piel.
- Los linfocitos y sus subtipos constituyen una importante defensa.
- Protección contra agentes microbianos y del medio ambiente.
- Avances en Inmunodiagnóstico. Inmunofluorescencia e inmunohistoquímica.
- Inmunoterapia en enfermedades cutáneas y extra cutáneas Terapias “blanco” o “biológicos”.
- La piel órgano ideal para la investigación médica en el presente y en el futuro.

Cabe mencionar que existe un billón de linfocitos en sus diversas variedades en la totalidad del tegumento cutáneo que es el doble de los linfocitos circulantes y ello explica el avance tan importante que significó el enlace entre Inmunología y Dermatología estos avances se siguen sucediendo en forma exponencial y es incesante.

### Cuadro 2 Fototerapia

#### FOTOTERAPIA

- Nils Finsen (Premio Nobel 1903) tratamiento de Lupus Vulgar (T.B. Cutánea) con “Rayos Químicos” (rayos ultravioleta)(1896).
- Fototerapia en cabinas. UVA, UVB “Banda ancha y Banda angosta” Puva. Repuva.
- Psoriasis, Dermatitis Atópica, Prurito en otras Enfermedades.
- Linfoma Cutáneo de células T. ,Enfermedad Injerto contra Huésped.
- Fotoquimioterapia Extracorpórea.
- Enfermedades Autoinmunes, Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis.
- Enfermedad de Crohn, Esclerosis Múltiple, Espondilitis Anquilosante.
- Carcinomas Orales o Laríngeos.
- Retinoblastoma, Corioretinopatía Central Serosa.

El empleo de la radiación solar en su amplio espectro ultravioleta en cabinas ha tenido múltiples efectos benéficos en numerosas dermatosis. La fotoquimioterapia es otra modalidad de gran utilidad en enfermedades autoinmunes.

### Cuadro 3 Retinoides

#### RETINOIDES

- Entre 1960-1970 inicia la investigación de los retinoides en humanos (derivados sintéticos de la Vitamina A).
- Normalización, conservación y adecuada regulación del recambio celular.
- Deficiente visión nocturna (alteraciones en la retina). Mejoría de la audición.
- Mejor respuesta inmune.
- En Dermatología es un hito en el tratamiento de:
- Psoriasis extensas. Eritrodérmica (etretinato y derivados).
- Acné severo y seborrea persistente (isotretinoína).

Este grupo de fármacos fue la revolución terapéutica a partir de la década de los ochenta del siglo XX. Su investigación para otras enfermedades no dermatológicas sigue en proceso, fundamentalmente debido a sus efectos sobre la regulación celular de los epitelios y sus efectos antiinflamatorios, prevención y tratamiento de algunos tipos de cáncer, que se ha comprobado en numerosos estudios

### Cuadro 4 Péptidos Antimicrobianos

#### PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

- Robert Gallo (Dermatólogo) Péptidos Antimicrobianos (Caticelidinas).
- Protección de infecciones en varios órganos además de la piel.
- Reparación de Heridas.
- Antibióticos naturales multifuncionales.
- Moléculas de señalización (reparación tisular y defensa inmune).
- Participación en múltiples enfermedades inflamatorias.
- Fibrosis Quística, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Dermatitis Atópica y Psoriasis.

Su principal virtud como ya se apunta, es la de ser antibióticos naturales y actuar a la vez como moléculas de señalización, por lo que su empleo en el tratamiento de heridas ha sido definitivo para lograr importantes avances en el tratamiento de heridas y úlceras, pero además en otras enfermedades extracutáneas que aparecen en el cuadro.

## Cuadro 5 Corticoesteroides

### CORTICOESTEROIDES

- Los corticoesteroides son piedra angular en el tratamiento de múltiples dermatosis.
- Casi todas la dermatosis poseen un componente inflamatorio inicial
- Desgraciadamente su abuso es incontenible
- **SIN EMBARGO, EXISTE UN ANTES Y UN DESPUES DE LA CORTICOTERAPIA EN DERMATOLOGIA**

Aunque la investigación de este grupo de fármacos no se inició en la piel, llegó a convertirse en un auténtico hito al emplearse tópica o intralesionalmente en un sin número de padecimientos cutáneos. Se dice que existe un antes y un después de la aparición de la corticoterapia tópica, por más que el abuso es excesivo.

### CONSIDERACIONES FINALES:

Por todo lo anterior deseamos ejemplificar con imágenes casos clínicos que representan la necesidad de una mayor comunicación entre el dermatólogo y el médico de otras especialidades.

#### FIGURA 1

Esta pequeña lesión hiperpigmentada puede ser diagnosticada como un nevo melanocítico y fácilmente puede suceder que el médico no especialista la extirpe o la



Figura 1

electrofulgure sin pensar que se trata de un MELANOMA in situ y que puede ser tratado quirúrgicamente dando el margen adecuado una vez que se tenga el informe del dermatopatólogo.

#### FIGURA 2

Esta pequeña lesión exofítica hace pensar que se trata de una verruga vulgar, sin embargo, con los datos clínicos y su comprobación histológica se trataba de un CARCINOMA EPIDERMÓIDE in situ, que requiere de una ampliación para dar un margen de seguridad y evitar recurrencias.



Figura 2

#### FIGURA 3

Esta mancha hipocrómica en el glande de un paciente de 75 años de edad y con discreta fimosis obliga a descartar que se trate, como fue el caso, de un LIQUEN ESCLEROSO. Esta afección obliga a efectuar un estudio histopatológico y

de comprobarse el diagnóstico arriba citado proceder a efectuar la circuncisión que será totalmente curativa no solo de la lesión dermatológica sino de la fimosis que presenta el paciente.



Figura 3

#### FIGURA 4

Todas estas imágenes corresponden a ERITEMA PIGMENTADO FIJO A DROGAS. Este padecimiento puede ser originado por múltiples medicamentos que se caracteriza por aparecer o persistir siempre en el mismo sitio. El médico de primer contacto deberá estar advertido de este tipo de afecciones dermatológicas tan frecuentes.

#### FIGURA 5

Este paciente de 53 años de edad tiene estas lesiones en cara y



Figura 4



Figura 5

#### FIGURA 6

Está enferma de 23 años de edad presenta exulceraciones y ulceraciones no solamente en la cara sino en algunos otros territorios de la piel. Además padece trastornos gastrointestinales que al igual que la artritis reumatoide

pueden estar presentes en los casos de Pioderma gangrenoso, y que obviamente deberán ser tratados por los especialistas correspondientes, además del tratamiento dermatológico.



Figura 6

#### CONCLUSIONES:

1. Es indispensable una mayor comunicación de los médicos generales o de primer contacto o especialistas de otras ramas de la medicina, con el dermatólogo para efectuar una

verdadera medicina multidisciplinaria.

2. Pero lo más importante ES NO PRESCRIBIR SIN DIAGNOSTICO.



## Sepsis

La sepsis no es una enfermedad específica, pues no existe una prueba diagnóstica específica o “estándar de oro”; más bien se trata de un síndrome que engloba una fisiopatología aún no bien definida y que desde el punto de vista clínico reconocemos por una constelación de signos y síntomas clínicos en un paciente con sospecha de infección. A pesar de

que no existen criterios clínicos, biológicos, de imagen o de laboratorio que identifiquen unequivocamente a un paciente con sepsis, en el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico publicado en 2016, se establece que la sepsis es “la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta

desproporcionada del huésped a una infección”, y choque séptico es “un subtipo de sepsis en donde existe hipotensión persistente con presión arterial media (PAM) < 65 mm Hg y lactato en sangre arterial > 2 mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con líquidos intravasculares”; en éste consenso se retiró el concepto de “sepsis grave” pues se consideró que todos los casos de sepsis se asocian a un gran riesgo para la función de un órgano y por lo tanto para la vida. La sepsis, con su repercusión multiorgánica, es una de las principales causas de admisión hospitalaria, por lo que representa un gasto enorme en salud debido a la gran morbilidad y mortalidad asociadas. A pesar de los avances en apoyo y tratamiento médico, es la primera causa de muerte en unidades de cuidados intensivos no coronarios con una mortalidad que oscila entre un 24% al 48 %. Como punto origen de la sepsis, tenemos a las neumonías como la principal causa, seguida de las infecciones intraabdominales, las infecciones de vías urinarias, infecciones de tejidos blandos incluidas las de sitio quirúrgico y por úlceras por presión y las del sistema nervioso central. Las razones por las cuales se espera que su incidencia aumente en el futuro son el interés especial para su identificación a través de procedimientos que posean alta sensibilidad y especificidad, el incremento gradual de pacientes inmunodeprimidos en los que la sobrevida se ha alargado, el incremento en las infecciones por microorganismos multidrogo resistentes a los antibióticos disponibles, el escaso desarrollo de nuevos antibióticos así como el aumento en la población adulta mayor.

## FISIOPATOLOGÍA

La sepsis tiene como base fisiopatológica principal a la disfunción endotelial que incluye la triada de “inflamación generalizada, diátesis protrombótica y fibrinólisis alterada”. Todo inicia con cierta predisposición del huésped que fue incapaz de resistir la entrada y diseminación de microorganismos. Es bien conocido el incremento de susceptibilidad en estados de inmunedepresión, en individuos alcohólicos, en pacientes con desnutrición, diabetes (se estima que aproximadamente un 15 % de la población tiene diabetes en México), neoplasias, polimorfismo genómico dentro del locus para el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , polimorfismo de TLR4 entre otros. Después que las resistencias iniciales a la infección son superadas, sobreviene el daño secundario con las características del

agente infeccioso que lo tornan virulento; lipopolisacáridos bacterianos, péptidoglucanos, proteínas o material genético bacteriano, viral o fúngico, reaccionan con los TLR, cuya activación induce a la transcripción genética de citocinas proinflamatorias. La liberación de estos mediadores proinflamatorios se trata de equilibrar mediante una respuesta anti inflamatoria compensatoria con producción de otras citocinas. Como resultado de la respuesta proinflamatoria, las células endoteliales desvían su fenotipo a un estado protrombótico; los cambios endoteliales promueven la formación y persistencia de trombos microvasculares. La regulación negativa de la adhesión de células endoteliales concentra células inflamatorias y plaquetas en el área de daño endotelial. La agregación plaquetaria y los microtrombos producen isquemia, lo que altera la función endotelial regulatoria del flujo sanguíneo con el consecuente deterioro en la permeabilidad microvascular, con transudado de líquidos e importante vasodilatación secundaria; lo que deriva en disfunción orgánica y choque. Debido a que los mediadores secundarios tienen acción directa sobre la circulación sistémica y pulmonar, éstos generan agregación y marginación leucocitaria con microembolización y disfunción de células endoteliales que alteran la oxigenación tisular, modifican el consumo del oxígeno y elevan las concentraciones de lactato arterial.

## DIAGNÓSTICO.

Al diagnosticar sepsis, el médico requiere de dos pasos, primero la sospecha y la confirmación clínica y paraclínica de una infección según las definiciones operativas y los criterios diagnósticos de cada infección, mas la confirmación de una nueva falla orgánica o agudización de una falla orgánica preexistente; esto significa que el médico debe de reconocer por ejemplo una neumonía y los criterios de falla renal aguda, o de una infección intraabdominal y los criterios de falla cardiovascular, etc. Las fallas orgánicas se identifican cuando el cambio “agudo” en la calificación de llamada SOFA (Sequential Organ Failure Assessment por sus siglas en inglés) y que incluye la evaluación en la función de seis órganos o sistemas) es mayor de dos puntos y este cambio es secundario a infección o sospecha de infección. La calificación de SOFA en individuos sanos es cero (**tabla 1**).

Tabla 1

Sistema	Parámetro	0	1	2	3	4
Respiratorio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con asistencia respiratoria	< 100 con asistencia respiratoria
	SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥300	299 a 221	220 a 142	141 a 101	< 100
Coagulación	Plaquetas (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático	Bilirrubina (mg/dL)	≤1.2	1.2 a 1.9	2 a 5.9	6 a 11.9	≥12
Cardiovascular	Hipotensión y fármacos. Catecolaminas en ug/Kg/min por lo menos una hora de tratamiento.	No	PAM < 70 mm Hg	Dopamina < 5 o dobutamina cualquier dosis	Dopamina > 5 a 15 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina > 15 o norepinefrina ≥ 0.1
SNC	Escala de coma de Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Renal	Creatinina (mg/dL)	< 1.2	1.2 a 1.9	2 a 3.4	3.5 a 4.9	> 5
	Flujo urinario (mL/día)	---	---	---	< 500	< 200

Una calificación en la escala de fallas orgánica de SOFA igual o mayor de dos puntos se asocia a una mortalidad aproximada de 10 por ciento en una población hospitalizada con sospecha clínica de infección o infección confirmada. Estos pacientes aún en presencia de disfunción orgánica inicial, se pueden deteriorar rápidamente, por lo que una intervención médica lo más temprano posible disminuirá los riesgos de una estancia prolongada en el hospital, de ingresar a la Unidad de Terapia Intensiva y mortalidad. Para la identificación

temprana de estos pacientes se requiere la presencia de dos o más de los tres criterios clínicos de “qSOFA” (quick SOFA), que es un método simplificado ya validado del SOFA que consta de tres parámetros que son primordialmente de tipo clínico y no requieren de tecnología, por lo que son prácticos accesibles y objetivos; y que incluye alteraciones del estado de conciencia, una frecuencia respiratoria igual o mayor de 22/minuto y una presión arterial sistólica igual o menor a 100 mm Hg. **Tabla 2.** Es importante mencionar que La disfunción

**Tabla 2**

Parámetro	0	1
Frecuencia respiratoria > 22/minuto	No	Si
Alteraciones en el estado de conciencia a partir del basal	No	Si
Presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg	No	Si

orgánica puede estar “oculta”, por lo que ésta posibilidad se deberá considerar al evaluar a cualquier paciente con una infección; asimismo, en todo enfermo con una disfunción orgánica “de novo” se deberá descartar la presencia de una infección subyacente. Se comprende que ninguna de las escalas existentes es exacta, ya que puede resultar en falsos negativos y falsos positivos, la intención de estas pruebas es aumentar la sospecha y mejorar el tiempo de respuesta para iniciar el tratamiento ante un paciente con falla orgánica y peligro de secuelas o muerte.

### TRATAMIENTO.

El tratamiento de los pacientes con sepsis se debe iniciar inmediatamente después de la sospecha clínica. El tratamiento incluye atención específica de la infección con antimicrobianos y/o cirugía para erradicar o cuando esto no es posible, controlar el foco séptico (derivaciones, fistulas etc.). Las diferencias entre una infección “médica” y una “quirúrgica” se anotan en la **Tabla 3.** Se debe instituir de inmediato el apoyo farmacológico y electromecánico de las diferentes fallas orgánicas presentes. La mayoría de los casos

**Tabla 3**

Característica	Infección quirúrgica	Infección médica
Flora	Comensal	Patógena
Número de microorganismos	Polimicrobiana	Monobacteriana
Tipo de tratamiento	Quirúrgico	Médico
Antibióticos	Adyuvantes	Tratamiento de base o fundamental
Dinámica bacteriana	Sinergismo	Superinfección
Cultivos	Poco relevantes	Indispensables

de sepsis y choque séptico son ocasionados por bacterias, por lo que la selección de antibióticos se debe apoyar en la epidemiología local y resistencia a antimicrobianos. Esta indicado el inicio de antibióticos en el transcurso de la primera hora bajo la sospecha clínica, posterior a la toma de cultivos. Se recomienda revisar las Guías de Práctica Clínica nacionales e internacionales pertinentes y sus actualizaciones, en el entendido que estos lineamientos no son reglas absolutas, sino recomendaciones basadas en evidencia para los sitios que no tienen protocolos locales. En la última década se ha demostrado la superioridad de los cristaloides (soluciones balanceadas como el Hartman) sobre los coloides en cuanto a mejor pronóstico y menor desarrollo de lesión renal y costos de la atención durante la reanimación inicial. En cuanto al uso de vasopresores, la norepinefrina

infusión de 0.5 a 12 g/min es el fármaco de primera elección para el choque séptico, seguida de vasopresina en caso de requerirse un segundo vasopresor. Estos deberán iniciarse lo antes posible aún en pacientes que no han concluido la reanimación con líquidos. La meta de presión arterial media debe ser individualizada, ya se demostró que metas de 75 a 85 mm Hg pueden ser benéficas en pacientes con hipertensión arterial sistémica, mientras que los pacientes sin este antecedentes la meta está entre 65 y 70 mm Hg. Muchas patologías infecciosas requieren tratamiento quirúrgico que deberá efectuarse lo más temprano posible. El tratamiento del paciente con sepsis no termina al erradicar el foco infeccioso y normalizar los signos vitales, sino al restaurar una adecuada función circulatoria, restablecer la perfusión tisular y el metabolismo corporal.

## Panorama de Vacunas contra el virus del Zika

La carrera para desarrollar una vacuna contra el Zika comenzó en febrero de 2016, cuando el número inusual de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos asociados con la infección por el virus del Zika condujo a la declaración de una emergencia de salud pública internacional. La Organización Mundial de la Salud celebró su primera consulta en marzo del mismo año y para entonces entre 14 y 30 proyectos de vacuna; se encontraban en desarrollo; algunas de ellas ya se están probando a nivel clínico. Este ritmo se ve favorecido por la experiencia existente en el desarrollo de vacunas contra flavivirus, la disponibilidad de nuevas tecnologías la implementación de estudios clínicos y el financiamiento de algunos gobiernos para apoyar a la investigación básica y el desarrollo de nuevos productos.

Aunque la infección por el virus del Zika (ZIKV) es típicamente autolimitada, existen otras complicaciones asociadas, como los defectos congénitos al nacimiento y el síndrome de Guillain-Barré (GBS), que deben evitarse. El objetivo principal de la vacunación contra el Zika es prevenir la infección y proteger contra secuelas graves, particularmente anomalías congénitas por infecciones en útero; sin embargo, dada la baja frecuencia de estos eventos en relación con el número total de infecciones, no se ha podido generar evidencia de eficacia contra estas secuelas.

La prevención de anomalías congénitas a través de la vacunación de las mujeres durante el embarazo se enfrenta a desafíos. Uno de ellos consiste en proteger el desarrollo del feto, en primer lugar, debe lograr inmunidad protectora antes del momento de máxima vulnerabilidad, que es probablemente durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

Aunque las vacunas de virus vivos pueden ser protectoras después de una dosis única, generalmente no son buenas candidatas para administrar durante el embarazo. Por otro lado, las vacunas como la inactivada y recombinante son más apropiadas para el uso durante el embarazo, sin embargo requieren dosis múltiples para lograr inmunidad activa, lo que retrasa la eficacia de la inmunidad más allá de la ventana de la vulnerabilidad máxima para el feto.

En segundo lugar, la seguridad de la vacuna y la inmunogenicidad generalmente se estudia en una población diferente a la de mujeres embarazadas; ya que es común retrasar la aplicación de las mismas a mujeres embarazadas, hasta tener garantías de seguridad en la aplicación de la vacuna. Por lo tanto, es probable que vacunar a mujeres en edad fértil y (hombres para prevenir transmisión sexual) sea la población inicialmente óptima como estrategia de salud.

Es ampliamente aceptado que las vacunas proporcionan un método rentable de prevención de las enfermedades infecciosas. Dada la rápida propagación y los graves resultados asociados con la infección por Zika, el desarrollo de una vacuna segura y eficaz es fundamental. La existencia de vacunas exitosas contra otras enfermedades por flavivirus como YFV (virus de la fiebre amarilla), JEV (virus de encefalitis japonesa), DENV (virus del dengue) y TBEV (virus de la encefalitis transmitida por garrapatas) indican que es posible desarrollar una vacuna contra Zika.

La epidemia durante el 2016 en América y el impacto del síndrome congénito de Zika ameritó un acelerado desarrollo de una vacuna segura y eficaz. Los estudios preclínicos de las vacunas candidatas contra el virus Zika, deben continuar en paralelo con los ensayos clínicos. Se requiere determinar la dosis, esquema de vacunación y población primaria a vacunar, lo anterior ha sido un ejercicio complejo y la OMS ha hecho una propuesta; incluir indicaciones para hombres y mujeres, como parte de un programa de inmunización corto, con una inducción enérgica de una respuesta inmune

protectora y un perfil de seguridad ventajoso.

Dada la necesidad de proteger a las niñas antes de que alcancen la edad de maternidad, la vacunación a partir de los 9 años y en ambos sexos, ya que existe evidencia de que ZIKA se encuentra en el semen hasta 6 meses después de la infección. La edad de inicio se alinearía con las recomendaciones de la OMS y con el precedente establecido por la vacuna del virus del papiloma humano (grupo objetivo, niñas y niños de 9 a 13 años).

Durante un brote activo del virus del Zika, la población objetivo para la vacunación puede ser diferente de la población objetivo en un entorno no activo. En definitiva, se espera que una vacuna con licencia para el virus del Zika se incorporará en los programas actuales de vacunación de bebés y niños. El modelo de esto es la vacuna contra la rubéola que ha llevado a la erradicación del síndrome de rubéola congénita en América.

El tipo de vacuna evaluada en mujeres embarazadas serán la de virus inactivado o la de subunidades, ya que otro tipo de vacunas (vacunas atenuadas) pueden presentar un riesgo para la seguridad sobre su uso en esta población. La vacunación de mujeres embarazadas para prevenir microcefalia congénita sería difícil ya que el mayor riesgo ocurre con la infección durante el primer trimestre. La inmunización debería ocurrir muy temprano en el embarazo y la vacuna tendría que producir una respuesta protectora rápida y después de un mínimo de dosis (preferiblemente una).

Tipos de vacunas.

Los tipos de vacunas que están siendo desarrolladas por los grupos de investigadores son variadas. La mayoría se basan en otras vacunas a Flavivirus e incluyen, vacunas de virus inactivados completos, y de subunidades de proteínas. Las nuevas estrategias como las vacunas de ADN y las vacunas de vectores virales también están en desarrollo.

Los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. (NIH) están desarrollando dos vacunas contra el virus del Zika. El laboratorio de enfermedades infecciosas (LID) del NIH está desarrollando una vacuna contra el virus Zika quimérico basada en uno de los componentes de la vacuna atenuada de dengue tetravalente actualmente en ensayo clínico Fase 3 en Brasil. La vacuna candidata contra el virus del Zika está compuesta por las proteínas prM y E del virus Zika y las proteínas no estructurales del DENV-2. Se inició la evaluación clínica de Fase 1 en sujetos no expuestos previamente a ningún Flavivirus en el cuarto trimestre de 2016. Se espera lograr una evaluación de eficacia temprana de la vacuna usando este modelo en humanos. En última instancia, se espera combinar la vacuna de virus del Zika con la vacuna de virus tetravalente contra el dengue para crear una vacuna pentavalente que sería administrado a niños en áreas endémicas.

Actualmente, no hay vacunas autorizadas contra infección por Zika. El Dr. Pablo Tebas publica en 2017 un ensayo clínico donde proporciona datos iniciales sobre la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de ADN, sintética que codifica las proteínas de envoltura y pre membrana de ZIKV, realizada en dos grupos de 20 hispanos en cada grupo, donde se indujo producción de anticuerpos en el 100% de los participantes después de un régimen de vacunación con tres dosis. Se obtuvo suero inmune de los participantes vacunados del estudio con lo que se evitó la infección por Zika en modelos celulares in vitro y se previno la muerte en un modelo de ratón in vivo; es una vacuna contra Zika que ha mostrado resultados prometedores en modelos animales.

Situación actual de las vacunas de Zika en fase clínica

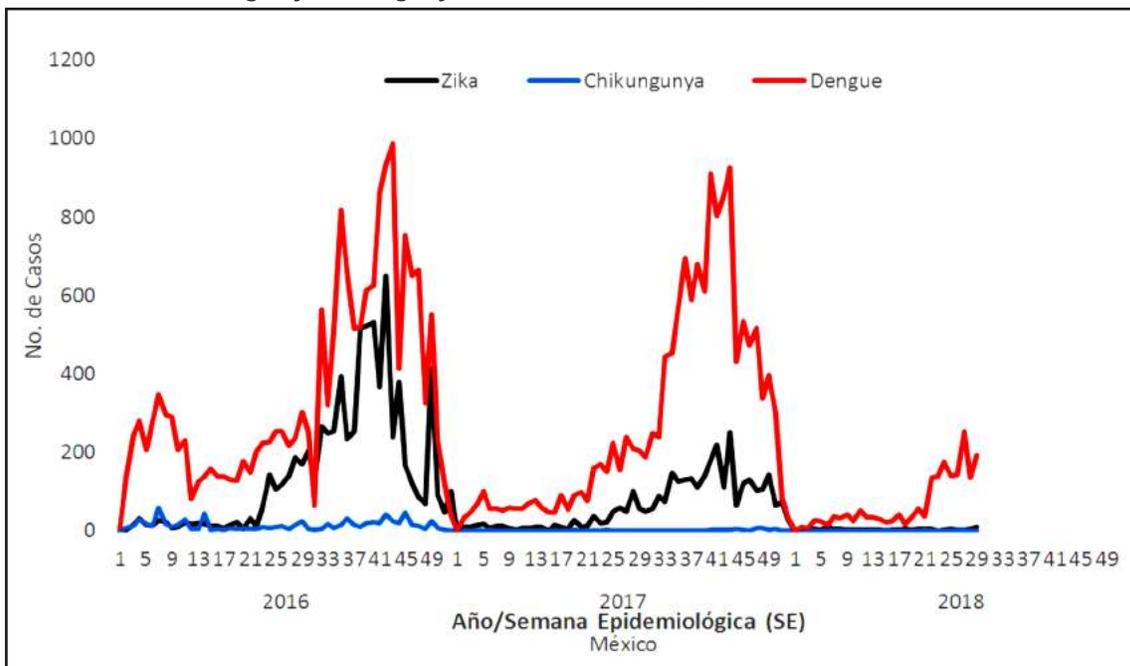
Para el 2018, aunque ya no es una emergencia de salud pública, continúan produciéndose casos de infección por el virus del Zika y continúa la amenaza de una nueva epidemia.

Por lo tanto, se necesita una vacuna segura y efectiva para prevenir y controlar la propagación del virus del Zika y sus complicaciones. Para el desarrollo de la vacuna contra el virus Zika se han adoptado diferentes estrategias que incluyen el uso de virus atenuados, plásmido de ADN, vector de adenovirus, ARNm termoestable, nanopartículas proteicas, péptidos sintéticos, virus inactivados y partículas similares a virus. Muchas de estas vacunas candidatas se encuentran en ensayos clínicos.

En resumen: A la fecha existen 13 ensayos clínicos en curso para vacunas contra el Zika, que utilizan múltiples mecanismos. Todas estas estrategias muestran eficacia en modelos murinos y muchas bloquean infecciones en primates no humanos (PNH). En el caso de las vacunas atenuadas generan una respuesta inmune más robusta después de una administración, mientras que las vacunas de ADN, ARNm y vacunas inactivadas purificadas provocan una inmunidad satisfactoria después de un programa de inmunización de 2 dosis. En los primates no humanos la inmunidad después de la aplicación de vacunación con ADN disminuyó con el tiempo, mientras que las respuestas con el virus inactivado purificado o las vacunas vectorizadas con adenovirus produjeron protección durante un año después de la inmunización. Se han publicado datos preliminares de ensayos clínicos sobre diferentes vacunas de ADN prM-E y una vacuna de PIV. Todos los ensayos han demostrado perfiles adecuados de seguridad con una reactogenicidad

leve, logrando tasas de seroconversión >90% en participantes que recibieron los regímenes de dosificación óptimos. Las dos vacunas de ADN propuestas indujeron respuestas de células T, sin embargo la comparación directa de los títulos neutralizantes entre los estudios son difíciles de analizar ya que se utilizaron metodologías distintas, es por ello que se requiere equiparar los métodos de neutralización a fin de definir correlaciones universales de protección para los próximos ensayos de eficacia. En menos de tres años, diferentes tipos de vacunas de Zika han avanzado a las pruebas clínicas en humanos. El desafío que enfrenta la licencia de una vacuna para el virus Zika, es demostrar la eficacia de la vacuna en ensayos clínicos de fase III con tasas decrecientes de transmisión de este virus. Se deberán diseñar estudios de eficacia para la utilización rápida en áreas con brotes de transmisión de Zika. El demostrar que las vacunas pueden prevenir la transmisión vertical y el síndrome de Zika congénito puede ser un desafío si los brotes siguen siendo pequeños y dispersos como se ha observado en países de América Latina, especialmente en Brasil, Honduras, Colombia, Puerto Rico y en México (**Figura 1**) países que al inicio del 2016 habían considerado emergencia nacional por los brotes y el número de casos en aumento que había presentado la infección por el virus del Zika. Más allá de esto, la introducción de una vacuna contra Zika para combatir las infecciones naturales y las enfermedades congénitas deberá equilibrar la eficacia versus los riesgos teóricos.

**Figura 1.**  
**Número de Casos confirmados de Zika, Dengue y Chikungunya en México. SE 01-52, 2016 a SE 01-29, 2018**



**Fuente:** SINAVE/DGE/Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico 2015-2018. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico>.



**Mesa Directiva  
2017 - 2018**

Dr. Armando Mansilla Olivares  
*Presidente*

Dra. Teresita Corona Vázquez  
*Vicepresidenta*

Dr. Fabio Salamanca Gómez  
*Secretario General*

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán  
*Tesorera*

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez  
*Secretario Adjunto*

*Editor*

Dr. José Arturo Bermúdez Gómez Llanos

*Diseño y Formación*  
Luis Roberto Vidal Gómez

*Impresión y Difusión*  
Germán Herrera Plata

*Asistente Editorial*  
Eneida Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

**Boletín  
I.C.T.  
2018  
Vol. XXVII  
No. 6**